



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61B 1/307 (2022.02); G01N 33/53 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021129366, 08.10.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.10.2021

Дата регистрации:  
25.04.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.10.2021

(45) Опубликовано: 25.04.2022 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.  
Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ ИМ. АК.  
А.М. ГРАНОВА", Попова Алена  
Александровна

(72) Автор(ы):

Кнеев Алексей Юрьевич (RU),  
Школьник Михаил Иосифович (RU),  
Богомолов Олег Алексеевич (RU),  
Жаринов Геннадий Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА  
А.М. ГРАНОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2275841 C1, 10.05.2006. RU  
2336826 C1, 27.10.2008. RU 2284758 C1,  
10.10.2006. АЛЬ-ШУХРИ С.Х. и др.  
Прогностические факторы у больных раком  
мочевого пузыря. Обзор. Урология и  
нефрология. М., 1996, №6, с.49-53. БАТЮШИН  
М.М. Нефрология основы диагностики. /Под  
ред. проф. В.П.Терентьева. - Ростов-на-Дону:  
Фенрикс, 2003, с.110-112. SALOMON L et al.  
(см. прод.)

(54) Способ предоперационного определения морфологических факторов риска прогрессирования у больных раком предстательной железы.

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к урологии, онкологии, и может быть использовано при определении морфологических факторов риска прогрессирования (МФРП) у больных раком предстательной железы (РПЖ) в предоперационном периоде. Для этого перед проведением простатэктомии определяют: клиническую стадию рака предстательной железы, уровень простатического специфического антигена (ПСА) в плазме крови, объем предстательной железы (см<sup>3</sup>). Посредством

оригинальной расчетной формулы производят расчет показателя плотности ПСА (пПСА) по формуле:  $пПСА = P/V$ , где P – исходная концентрация сывороточного ПСА (нг/мл), V – объем предстательной железы (см<sup>3</sup>), рассчитанный по данным ТРУЗИ либо МРТ органов малого таза. При  $пПСА > 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup> прогнозируют высокий риск выявления морфологических факторов риска прогрессирования. Способ обеспечивает точный

прогноз вероятности выявления морфологических факторов риска прогрессирования, что обуславливает принятие решения о наиболее

рациональной и адекватной тактике и объеме оперативного вмешательства. 3 пр.

(56) (продолжение):

[Seminal vesicle invasion after radical prostatectomy: study of risk factors for progression]. Prog Urol. 2002 Sep;12(4):621-7. FREEDLAND SJ et al. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. Cancer. 2004 Apr 15; 100(8): 1633-8.

R U 2 7 7 0 9 8 3 C 1

R U 2 7 7 0 9 8 3 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61B 1/307 (2022.02); G01N 33/53 (2022.02)*(21)(22) Application: **2021129366, 08.10.2021**(24) Effective date for property rights:  
**08.10.2021**Registration date:  
**25.04.2022**

Priority:

(22) Date of filing: **08.10.2021**(45) Date of publication: **25.04.2022** Bull. № 12

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, pos. Pesochnyj, ul.  
Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT IM. AK.  
A.M. GRANOVA", Popova Alena Aleksandrovna**

(72) Inventor(s):

**Kneev Aleksei Iurevich (RU),  
Shkolnik Mikhail Iosifovich (RU),  
Bogomolov Oleg Alekseevich (RU),  
Zharinov Gennadii Mikhailovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE  
BUDZETNOE UCHREZDENIE «ROSSIISKII  
NAUCHNYI TSENTR RADIOLOGII I  
KHIRURGICGESKIH TEKHNologii IMENI  
AKADEMIKA A.M. GRANOVA»  
MINISTERSTVA ZDRAVOOKHRANENIA  
ROSSIISKOI FEDERATSII (RU)**

(54) **METHOD FOR PREOPERATIVE DETERMINATION OF MORPHOLOGICAL RISK FACTORS FOR PROGRESSION IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; urology; oncology.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to urology, oncology; it can be used in the determination of morphological risk factors for progression (MRFP) in patients with prostate cancer in the preoperative period. To do this, before prostatectomy, the following is determined: the clinical stage of prostate cancer, the level of prostate specific antigen (PSA) in blood plasma, the volume of the prostate gland (cm<sup>3</sup>). By means of the original calculation formula, PSA density index (dPSA) is calculated according to the formula:  $dPSA = P/V$ , where

P is the initial concentration of serum PSA (ng/ml), V is the volume of the prostate gland (cm<sup>3</sup>) calculated according to transrectal ultrasound examination (TUE) or MRI of pelvic organs. With  $dPCA > 0.204$  ng/ml/cm<sup>3</sup>, a high risk of detection of morphological risk factors for progression is predicted.

EFFECT: method provides an accurate prediction of the probability of detection of morphological risk factors for progression, which determines the decision on the most rational and adequate tactics and scope of surgical intervention.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для предоперационного определения морфологических факторов риска прогрессирования (МФРП) у больных раком предстательной железы (РПЖ).

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии (Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol 2016;70:974). Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению РПЖ в последнее время уделяется все больше внимания как в нашей стране, так и за рубежом. В России заболеваемость РПЖ также неуклонно растет. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РФ – РПЖ занимает второе место по распространенности, уступая по данному показателю лишь опухолям органов дыхания, а среди мужчин старше 60 лет – первое [Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)]. С внедрением в клиническую практику анализа сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) значительное число впервые выявленных случаев РПЖ носит локализованный характер [Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity—United States, 2001–2017. Morbidity and Mortality Weekly Report, 69(41), 1473.].

На сегодняшний день, к основным вариантам лечения мужчин с локализованным РПЖ относятся: радикальная простатэктомия (РПЭ) (открытая РПЭ, эндовидеохирургическая РПЭ, либо РПЭ с использованием робототехники) и комбинированная гормонолучевая терапия. Другие варианты лечения включают в себя брахитерапию (низкодозную либо высокодозную), активное наблюдение, т.н. выжидательную тактику, а также методы лечения, проходящие апробацию, такие как абляция всей железы (EAU Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European Urology 2011;59:61–71). Каждый из упомянутых методов лечения направлен на снижение смертности, связанной с прогрессированием РПЖ, минимизацию издержек, сопровождающих применение того или иного подхода и сохранение удовлетворительного качества жизни. В то же время нельзя не отметить, что лечебные вмешательства, выполняемые при РПЖ, обладают выраженными побочными эффектами и могут существенно влиять на качество жизни больных. В связи с этим, выбор тактики лечения на основе точного стадирования заболевания является необходимым условием успешного лечения [Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология, №4, 2017].

Современные методы локального стадирования включают в себя результаты пальцевого ректального исследования (ПРИ), исследование сывороточной концентрации простат-специфического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза (ОМТ), результаты гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы. С целью установления окончательной стадии заболевания, могут использоваться данные компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки, остеосцинтиграфия. Однако, несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. А недостаточная чувствительность методов локального стадирования приводит к недооценке стадии заболевания в сторону его занижения в 50% случаев, что отражается на результатах хирургического лечения пациентов.

Нередко, в ходе патоморфологического исследования препарата предстательной

железы по результатам РПЭ, у пациентов выявляют так называемые морфологические факторы риска прогрессирования, которые включают в себя: изменение клинической стадии, поражение лимфоузлов, распространение опухоли за пределы капсулы, вовлечение семенных пузырьков, снижение дифференцировки опухоли. Известно, что обнаружение указанных факторов, как правило, негативным образом влияет на прогноз заболевания, риск возникновения рецидива, а также выживаемость [Stratification based on adverse laboratory/pathological features for predicting overall survival in patients undergoing radical prostatectomy: A K-CaP registry-based analysis. *Medicine*, 98(45).].

Известно, что основными прогностическими факторами выявления МФРП являются: клиническая стадия РПЖ, концентрация сывороточного ПСА в плазме крови и степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона [National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) clinical practice guidelines in Oncology. Prostate cancer, version 2.2021].

Совокупность указанных критериев, с незначительными отличиями, также лежит в основе большинства систем стратификации пациентов по группам риска.

По данным некоторых исследований, частота снижения дифференцировки опухоли и повышения стадии после перенесенной РПЭ, может достигать 54% и 26%, соответственно. Более того, в ряде работ, посвященных данной проблеме, было показано что в некоторых случаях среди пациентов, изначально отнесенных к группе низкого риска, и соответствующих критериям тактики активного наблюдения, по результатам РПЭ, выявлялись МФРП [Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. *Urology*, 80(3), 656-660; Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *The Journal of urology*, 181(4), 1628-1634; Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *European urology*, 54(6), 1306-1311; Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance--does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol*. 2010; 183:539-544; Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer*. 2008; 113:2068-2072].

У пациентов с повышенным риском распространения опухоли за пределы капсулы и/или на семенные пузырьки, объем хирургического вмешательства может быть увеличен. Например, лимфодиссекция и иссечение сосудисто-нервных пучков могут быть выполнены в большем объеме, а край резекции расширен для уменьшения риска выявления положительного хирургического края. В дополнение, некоторым из них может быть показано проведение дистанционной лучевой терапии на область лимфоузлов и ложа предстательной железы для снижения вероятности возникновения рецидива [Российское общество клинической онкологии (RUSSCO), Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы, версия 2020].

Вышеупомянутые обстоятельства указывают на несовершенство действующих алгоритмов отбора кандидатов для выполнения РПЭ. Совокупность критериев, определяющих необходимость хирургического вмешательства у пациентов, страдающих локализованным РПЖ, во многих случаях, не отвечает требованиям современной медицины, а ее эффективность и безопасность, зачастую ставятся под сомнение. В связи этим, с целью оптимизации дальнейшей тактики лечения, стали разрабатываться различные методы предоперационного определения МФРП.

Известен способ прогнозирования обнаружения МФРП на основании метода транскрипционно – опосредованной амплификации с целью анализа экспрессии РСА3-мРНК и ПСА-мРНК для определения оценки показателя РСА3. Превышение порогового значения показателя связано с повышенным риском обнаружения морфологических

факторов риска прогрессирования. [The value of urinary prostate cancer gene 3 (PCA3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. *BJU international*, 110(1), 43-49]. Однако, потребность в проведении обременительной подготовки к исследованию, включающей сбор нескольких постмассажных порций мочи вкупе с необходимостью

5 наличия дорогостоящего лабораторного оборудования, ставит под сомнение возможность широкого применения данного метода в повседневной клинической практике.

Известен способ прогнозирования выявления МФРП на основании комплексной оценки основных клиничко-морфологических параметров при помощи таблиц

10 сопряженности – номограмм, чье определение сводится к графическому отображению модели прогнозирования с использованием линий с числовыми шкалами на основе традиционных статистических методов, таких как многофакторный логистический регрессионный анализ или регрессионный анализ Кокса для прогнозирования исхода

15 [Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *Jama*, 277(18), 1445-1451; Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 79 (3), 528-537.]. Несмотря на высокую точность указанных номограмм, следует отметить, что они были разработаны и валидизированы в условиях западных стран.

20 Эффективность данных инструментов в условиях отечественного здравоохранения не установлена, и, таким образом, остается неясной.

Несмотря на успехи, связанные с применением магнитно-резонансной томографии в плане определения возможного наличия морфологических факторов риска

25 прогрессирования, у больных РПЖ по результатам РПЭ [Selecting Patients with Favorable Risk, Grade Group 2 Prostate Cancer for Active Surveillance—Does Magnetic Resonance Imaging Have a Role?. *The Journal of Urology*, 205(4), 1063-1068], чувствительность данного метода не позволяет однозначно оценивать его в качестве надежного инструмента валидации.

30 [Endorectal T2-weighted MRI does not differentiate between favorable and adverse pathologic features in men with prostate cancer who would qualify for active surveillance. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 30, No. 3, pp. 301-305).].

Способ прогнозирования экстрапростатической экстензии у больных раком предстательной железы (патент № RU 2 336 826 C1 от 27.10.2008) на наш взгляд, является наиболее близким к предлагаемому и взят нами в качестве прототипа.

В патенте описан способ прогнозирования распространения опухолевого процесса

35 за пределы капсулы предстательной железы на основании расчета числового критерия по формуле  $D=0,08 \times T + 0,08 \times G + 0,05 \times B + 0,8 \times PSA + 0,9 \times P$ , где D - показатель экстрапростатической экстензии, T – клиническая стадия рака предстательной железы: 1 – T2a - T2b; G - степень злокачественности новообразования по шкале Глисона 2-10; B – число позитивных биопсийных столбиков: 1-6; PSA – уровень ПСА в плазме крови

40 выше 10 нг/мл: 0 – нет; 1 – да; P – наличие периневральной инвазии (ПНИ): 0 – нет; 1 – есть и при наличии  $D > 1,25$  прогнозируют экстрапростатическую экстензию.

Несмотря на заявленную авторами высокую точность прогнозирования следует отметить, что указанный способ не лишен ряда недостатков. В основе трех из пяти переменных лежат результаты гистологического исследования микропрепаратов

45 предстательной железы. Результаты гистологического исследования во многом основаны на субъективной интерпретации врача, проводившего исследование, что может вылиться в ошибочное представление характера опухолевого процесса. Формула изобретения предполагает оценку числа позитивных столбиков по результатам секстантной (6-ти

точечной) биопсии предстательной железы, что не соответствует современным стандартам выполнения процедуры, которые требуют забора материала из 12-ти точек. Формула изобретения предполагает подсчет суммы баллов по шкале Глисона (от 2-10). С внедрением обновленной классификации опухолей выделительной и мужской половой системы в 2016 году минимальная присваиваемая сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 6$ , меньшие значения фактически утратили клиническую значимость. Наконец, способ требует оценки наличия очагов перинеуральной инвазии (ПНИ). Несмотря на важную прогностическую ценность наличия в микропрепарате очагов ПНИ, данная особенность, вследствие variability протоколов биопсии, различий в интерпретациях патологоанатомов, либо отсутствия нервных волокон в препарате (что может быть расценено как отсутствие ПНИ), зачастую не находит отражения в протоколах гистологического исследования. Учитывая вышеупомянутые недостатки, вопрос применения указанного способа в рамках современной клинической практики подвергается сомнению.

Технический результат настоящего изобретения состоит в повышении точности предоперационного прогнозирования морфологических факторов риска прогрессирования за счет определения плотности ПСА (пПСА).

Технический результат настоящего изобретения достигается тем, что в способе определения морфологических факторов риска прогрессирования у больных раком предстательной железы предоперационно определяют: клиническую стадию рака предстательной железы, уровень простатического специфического антигена (ПСА) в плазме крови, объем предстательной железы ( $\text{см}^3$ ) и рассчитывают показатель плотности ПСА (пПСА) по формуле:  $\text{пПСА} = P/V$ , где P – исходная концентрация сывороточного ПСА (нг/мл), V – объем предстательной железы ( $\text{см}^3$ ), рассчитанный по данным ТРУЗИ либо МРТ органов малого таза, и при  $\text{пПСА} > 0.204 \text{ нг/мл/см}^3$  прогнозируют высокий риск выявления морфологических факторов риска прогрессирования.

Занимаясь профессионально в течение многих лет хирургическим лечением мужчин с локализованным РПЖ, мы неоднократно сталкивались с выявлением МФРП по результатам послеоперационного патоморфологического исследования препарата предстательной железы у больных перенесших РПЭ. Поскольку доступные на тот момент инструменты прогнозирования выявления МФРП, не обеспечивали необходимого уровня точности, либо не отвечали требованиям современных стандартов оказания медицинской помощи, мы сосредоточили усилия на разработке способа предоперационного определения факторов риска прогрессирования у больных, которым планируется выполнение РПЭ.

В основу предлагаемого изобретения легло использование параметра пПСА. Первоначально данный параметр нашел применение в области определения показаний к выполнению биопсии предстательной железы. По данным исследований, уровень  $\text{пПСА} > 0,15 \text{ нг/мл/см}^3$  сопряжен с высоким риском выявления РПЖ, и может служить показанием для выполнения биопсии [The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. The Journal of urology, 147(3 Part 2), 817-821.]. Известно, что повышение уровня ПСА, само по себе, не всегда может служить основанием для выполнения биопсии предстательной железы, особенно среди мужчин, у которых концентрация сывороточного ПСА лежит в диапазоне от 4 до 10 нг/мл, поскольку помимо РПЖ, рост уровня ПСА может быть обусловлен наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Концепция использования пПСА в качестве вспомогательного инструмента определения

показаний к выполнению биопсии предстательной железы основана на гипотезе, согласно которой повышение сывороточной концентрации ПСА при доброкачественной гиперплазии ПЖ и при РПЖ спровоцировано причинами различного характера. Так, если при ДГПЖ, основной вклад в рост сывороточной концентрации ПСА вносит гиперплазия железистого компонента предстательной железы, то при РПЖ, повышение концентрации ПСА вызвано, прежде всего, нарушением сосудистой архитектуры органа, повреждением базальной мембраны, и непосредственной секрецией антигена в системный кровоток, без значительного увеличения ПЖ в объеме. Таким образом, при равном объеме ПЖ, пПСА у мужчин с РПЖ будет выше, нежели чем у мужчин с ДГПЖ. Использование указанного параметра позволяет обойти ограничения, связанные с ложноположительным повышением уровня ПСА [PSA Density Help to Identify Patients With Elevated PSA Due to Prostate Cancer Rather Than Intraprostatic Inflammation: A Prospective Single Center Study. *Frontiers in Oncology*, 11.].

С учетом упомянутых обстоятельств мы попробовали применить данный показатель для предоперационной оценки риска выявления МФРП у больных РПЖ. На большом клиническом материале нам удалось установить достоверную корреляцию показателя пПСА с вероятностью выявления МФРП. Более того, при помощи ROC – анализа, нами было определено пороговое значение показателя пПСА  $> 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup> (AUC = 0,703,  $p < 0,0001$ ), чувствительность = 73,56%, специфичность = 63,33%, превышение которого было статистически достоверно связано с повышенным риском выявления МФРП.

В основу изобретения были положены результаты обследования и хирургического лечения 147 больных раком предстательной железы. Всем больным выполнялась радикальная позадилоная простатэктомия в период с 02.2001 по 08.2015. Предоперационная оценка статуса больных включала: определение концентрации сывороточного ПСА, трансректальную мультифокальную биопсию предстательной железы по УЗ – контролем, с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала, компьютерную томографию (КТ) либо магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза (ОМТ). При необходимости выполнялись остеосцинтиграфия (ОСГ), КТ органов брюшной полости (ОБП), органов грудной клетки (ОГК). По результатам хирургического вмешательства производилось патоморфологическое исследование удаленных тканей, на основании которого определялось наличие морфологических факторов риска прогрессирования (снижение дифференцировки опухоли, экстракапсулярная экстензия, вовлечение семенных пузырьков в опухолевый процесс).

Нам удалось установить, что выполнение РПЭ у пациентов с клинически локализованным РПЖ при значениях параметра пПСА  $> 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup> сопряжено с высоким риском выявления МФРП и как следствие, с высоким риском нерадикальности хирургического вмешательства, развития рецидива и необходимостью адъювантного лечения. В то же время, анализ результатов лечения пациентов со значением признака пПСА  $< 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup> продемонстрировал, что у пациентов из данной группы достоверно реже выявлялись МФРП.

На основании полученных данных, нами был предложен способ предоперационного определения МФРП у больных РПЖ, которым предстояло выполнение РПЭ. При значении признака пПСА  $> 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup> прогнозировали высокий риск выявления МФРП. Данные критерии легли в основу проспективного исследования проведенного в нашем центре. В исследование были включены 78 пациентов с клинически



локализованным РПЖ, которым была выполнена РПЭ. Больные были разделены на группы с «низкой» ( $< 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup>) и «высокой» ( $> 0,204$  нг/мл/см<sup>3</sup>) плотностью ПСА. МФРП достоверно чаще выявлялись у пациентов с «высокой» пПСА (33 пациента), чем у пациентов с «низкой» пПСА (5 пациентов). Различия носили

5 статистически значимый характер ( $p < 0,001$ ).

Полученные положительные данные легли в основу нашего изобретения.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1.

10 Больной З. 1978 г.р. Находился на стационарном лечении в ФГБУ РНЦРХТ с 09.03.2015 по 24.03.2015, с диагнозом: С61 Рак предстательной железы сT2aN0M0G2, II ст. Исходная концентрация сывороточного ПСА 18 нг/мл. Опухоль пальпировалась в правой доле предстательной железы, но занимала менее половины ее объема. По данным

15 МРТ ОМТ – объем предстательной железы 27,86 см<sup>3</sup>, очаг в правой доле, подозрительный на злокачественное новообразование (ЗНО), не распространяющийся за пределы капсулы, размерами 1,4 x 1,2 см (PI-RADS 4), магнитно-резонансных признаков лимфаденопатии не выявлено. По результатам трансректальной

20 мультифокальной биопсии предстательной железы, в 4-х из 6-ти столбиков правой доли выявлена ацинарная аденокарцинома, с максимальной суммой баллов по шкале Глисона 7 (3+4). По результатам ОСГ и КТ ОГК данных за метастатическое поражение не

20 выявлено. Таким образом установлен клинический диагноз: С61 Рак предстательной железы сT2aN0M0G2, II ст.

При расчете по предложенной формуле значение показателя пПСА составило 0,646

25 нг/мл/см<sup>3</sup>, что предполагало высокий риск выявления морфологических факторов риска прогрессирования. 11.03.2015 пациенту выполнена радикальная позадилоная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией. С учетом высокого риска выявления МФРП, объем хирургического вмешательства был увеличен. Пациенту выполнена расширенная тазовая лимфодиссекция, а удаление предстательной железы выполнено

30 с широким иссечением окружающей жировой клетчатки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 10 суток. Пациент частично удерживал мочу с первого дня. По результатам

35 послеоперационного патоморфологического исследования препарата – выявлена ацинарная аденокарцинома предстательной железы распространяющаяся за пределы капсулы, на семенные пузырьки, с суммой баллов по шкале Глисона 7 (4+3), хирургический край отрицательный. Таким образом, было установлено расхождение

40 клинического и патологического диагноза как по стадии заболевания, так и по дифференцировке опухоли.

Послеоперационный диагноз: С61 Рак предстательной железы pT3bN0M0G3, III ст.

40 За пациентом осуществлялось динамическое наблюдение с регулярными обследованиями (контроль сывороточного ПСА через 3 и 6 месяцев после хирургического вмешательства, далее каждые полгода). На настоящий момент (сентябрь 2021) признаков рецидива не выявлено, концентрация сывороточного ПСА = 0 нг/мл.

45 Расчет пПСА у данного пациента позволил установить высокий риск выявления МФРП, в связи с чем объем хирургического вмешательства был увеличен, что в конечном итоге, позволило избежать прогрессирования заболевания.

Пример 2. Больной Т., 1957 г.р. Находился на стационарном лечении в ФГБУ РНЦРХТ с 09.10.2018 по 24.10.2018, с диагнозом: С61 Рак предстательной железы сT2aN0M0G1, II стадия. На амбулаторном этапе выявлено повышение уровня

сывороточного ПСА до 12 нг/мл. По результатам пальцевого ректального исследования в левой доле предстательной железы пальпировалось плотное образование размерами до 0,5 x 0,8 см, занимающее менее половины ее объема. По данным МРТ органов малого таза, объем предстательной железы составлял 69,01 см<sup>3</sup>, в левой доле выявлялось патологическое образование размерами 1,0 x 0,8 см, не выходящее за пределы капсулы, без магнитно – резонансных признаков лимфаденопатии. По результатам трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы – выявлена мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы, с максимальной суммой баллов по шкале Глисона 6 (3+3) в двух из шести столбиков левой доли. По результатам ОСГ и КТ органов грудной клетки – данных за вторичное поражение не выявлено. При расчете по предложенной формуле – значение показателя пПСА составило 0,173 нг/мл/см<sup>3</sup>, что свидетельствовало о низком риске выявления морфологических факторов риска прогрессирования по результатам РПЭ.

10.10.2018, с учетом низкого риска выявления МФРП, пациенту выполнена нервосберегающая радикальная простатэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 12 суток. Пациент удерживал мочу с первого дня. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования препарата – в левой доле выявлена мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы, не распространяющаяся за пределы капсулы (патологическая стадия pT2), с суммой баллов по шкале Глисона 6 (3+3). Таким образом, расхождения клинического и патологического диагноза не наблюдалось.

Послеоперационный диагноз: С61 Рак предстательной железы pT2aN0M0G1, II стадия.

За пациентом осуществляется динамическое наблюдение с регулярными обследованиями (контроль сывороточного ПСА не реже 2 раз в год). Через 3 года после перенесенного хирургического вмешательства (сентябрь 2021) признаков рецидива ЗНО предстательной железы не выявлено, концентрация сывороточного ПСА = 0 нг/мл. Мочу удерживает, потенция сохранена.

У данного пациента, значение параметра пПСА, рассчитанное предоперационно, позволило верно оценить низкий риск снижения дифференцировки и экстраорганного распространения опухоли, что во время хирургического вмешательства позволило сохранить сосудисто-нервные пучки предстательной железы, и в итоге положительным образом отразилось на качестве жизни больного.

Пример 3. Больной Я., 1945 г.р. Находился на стационарном лечении в ФГБУ РНЦРХТ с 06.06.2018 по 21.06.2018 с диагнозом: С61 Рак предстательной железы cT2cN0M0G1, II стадия. На амбулаторном этапе, в связи с повышением уровня ПСА до 14,76 нг/мл, выполнил МРТ органов малого таза. По данным МРТ – в обеих долях визуализировались патологические образования, без признаков местного распространения и тазовой лимфаденопатии. Объем предстательной железы составлял 68,02 см<sup>3</sup>. По результатам биопсии предстательной железы была выявлена ацинарная аденокарцинома предстательной железы, с максимальной суммой баллов по шкале Глисона 6 (3+3) в трех из шести столбиках правой доли и в одном столбике из шести левой доли. Значение показателя пПСА составило 0,217 нг/мл/см<sup>3</sup>, что свидетельствовало в пользу высокого риска снижения дифференцировки опухоли и распространения опухолевого процесса за пределы капсулы.

07.06.2018 пациенту выполнена радикальная простатэктомия. С учетом высокого риска выявления МФРП, объем хирургического вмешательства был увеличен, выполнена расширенная тазовая лимфодиссекция, нервосбережение не выполнялось.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 12 сутки. Мочу удерживал с первого дня. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования препарата - выявлено распространение опухоли на капсулу предстательной железы, без признаков инвазии в семенные пузырьки, сумма баллов по шкале Глисона – 7 (3+4). Таким образом, имело место расхождение диагноза как по стадии, так и по дифференцировке опухоли.

Послеоперационный диагноз: С61 Рак предстательной железы рТ3aN0M0G3, III ст.

За пациентом осуществлялось динамическое наблюдение с регулярными обследованиями (контроль сывороточного ПСА через 3 и 6 месяцев после хирургического вмешательства, далее каждые полгода). На настоящий момент (сентябрь 2021) признаков рецидива не выявлено, концентрация сывороточного ПСА = 0 нг/мл.

Расчет пПСА у данного пациента позволил установить высокий риск выявления МФРП, в связи с чем объем хирургического вмешательства был увеличен, что в конечном итоге, позволило избежать прогрессирования заболевания.

Как видно из клинических примеров, способ предоперационного определения морфологических факторов риска прогрессирования на основе расчета показателя пПСА обладает высокой клинической и прогностической значимостью и может успешно применяться у больных клинически локализованным РПЖ с целью оптимизации выбора лечебной тактики и определения адекватного объема хирургического вмешательства.

Предлагаемый способ предоперационного определения морфологических факторов риска прогрессирования обладает следующими преимуществами:

1. С высокой точностью позволяет прогнозировать вероятность выявления морфологических факторов риска прогрессирования, что имеет важное значение для клинициста с точки зрения принятия решения о наиболее рациональной тактике лечения.

2. Обладает экономической целесообразностью, поскольку основан на общераспространенных и рутинных лабораторных и инструментальных методах исследования.

3. Позволяет оптимизировать диагностический алгоритм, повысить частоту радикальных вмешательств, снижает потребность в адъювантном лечении.

Способ разработан в отделении оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний РНЦРХТ Министерства здравоохранения Российской Федерации и прошел клиническую апробацию у 150 больных с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ предоперационного определения морфологических факторов риска прогрессирования у больных раком предстательной железы, заключающийся в том, что предоперационно определяют следующие факторы риска: клиническую стадию рака предстательной железы, уровень простатического специфического антигена (ПСА)

в плазме крови, объем предстательной железы ( $\text{см}^3$ ) и рассчитывают показатель плотности ПСА (пПСА) по формуле:

$$\text{пПСА} = P/V,$$

где P – исходная концентрация сывороточного ПСА (нг/мл), V – объем предстательной железы ( $\text{см}^3$ ), и при  $\text{пПСА} > 0,204 \text{ нг/мл/см}^3$  прогнозируют высокий риск определения морфологических факторов риска прогрессирования.